

# Tragende Gründe



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## **zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI - Off-Label-Use Clostridium botulinum Toxin Typ A (OnabotulinumtoxinA, AbobotulinumtoxinA) bei Spasmodischer Dysphonie (Laryngealer Dystonie)**

Vom 21. März 2013

### **Inhalt**

<b>1. Rechtsgrundlage .....</b>	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung .....</b>	<b>2</b>
<b>3. Bürokratiekosten.....</b>	<b>4</b>
<b>4. Verfahrensablauf .....</b>	<b>5</b>

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35c Abs. 1 SGB V werden dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) die Empfehlungen der vom BMG berufenen Expertengruppen zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse über die Anwendung von zugelassenen Arzneimitteln für Indikationen oder Indikationsbereiche, für die sie nach dem Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz/AMG) nicht zugelassen sind, zur Beschlussfassung zugeleitet.

Der Gemeinsame Bundesausschuss soll in der Richtlinie nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V (Arzneimittel-Richtlinie) festlegen, welche zugelassenen Arzneimittel in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten verordnungsfähig sind.

Die Regelungen der Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) sind in Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) aufgeführt. Zum Zwecke der Konkretisierung dieses Abschnittes K ist eine Anlage VI angefügt.

In § 30 Abs. 1 des Abschnittes K der AM-RL sind die Voraussetzungen für eine Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln im Off-Label-Use aufgeführt. Voraussetzungen sind

1. dass die Expertengruppen mit Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers eine positive Bewertung zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis über die Anwendung dieser Arzneimittel in den nicht zugelassenen Indikationen oder Indikationsbereichen als Empfehlung abgegeben haben

und

2. dass der G-BA die Empfehlung in Anlage VI Teil A übernommen hat.

In Teil A der Anlage VI werden somit verordnungsfähige Arzneimittel in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) aufgelistet (gemäß § 30 Abs. 1 AM-RL), sowie die Angaben zur ggf. notwendigen Verlaufsdokumentation (gemäß § 30 Abs. 4 AM-RL). Notwendige Voraussetzungen dafür sind die Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers sowie eine positive Empfehlung durch die Expertengruppe. Bei der Umsetzung der Empfehlungen der Expertengruppe prüft der Gemeinsame Bundesausschuss, ob die Anwendung des Wirkstoffes in der Off-Label-Indikation medizinisch notwendig und wirtschaftlich ist.

§ 30 Abs. 5 des Abschnitts K der AM-RL regelt, wann eine Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln im Off-Label-Use nicht gegeben ist. Für Arzneimittel, deren Anwendung in nicht zugelassenen Indikationen oder Indikationsbereichen nach Bewertung der Expertengruppen nicht dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis entspricht oder die medizinisch nicht notwendig oder unwirtschaftlich sind, ist eine Verordnungsfähigkeit dementsprechend nicht gegeben. Diese werden in Anlage VI Teil B der AM-RL aufgeführt.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Mit Briefdatum vom 23. Januar 2012 ist dem G-BA durch die Geschäftsstelle Kommissionen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eine Bewertung der Expertengruppe Off-Label im Bereich Neurologie nach § 35c Abs. 1 SGB V zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur Anwendung von Clostridium botulinum Toxin Typ A bei Spasmodischer Dysphonie (Laryngealer Dystonie) zur Umsetzung in der Arzneimittel-Richtlinie zugeleitet worden.

Die entsprechende Bewertung ist auch auf den Internetseiten des BfArM, [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de), veröffentlicht.

Die vom Unterausschuss „Arzneimittel“ eingesetzte Arbeitsgruppe „Off-Label-Use“ hat die Empfehlung der Expertengruppe zur Anwendung von Clostridium botulinum Toxin Typ A bei Spasmodischer Dysphonie (Laryngealer Dystonie) überprüft und die Plausibilität festgestellt.

Die Expertengruppe kommt zu folgendem Fazit:

*„Obwohl nur eine Studie [Truong 1991] dem Kriterium „prospektiv“ und „placebokontrolliert mit doppelter Verblindung“ gerecht wird (Sign 1), bleibt festzustellen, dass die große Zahl an Studien, die über einen positiven Effekt der Behandlung mit Botulinumtoxin A bei der spasmodischen Dysphonie berichten, einen „Off-Label-Einsatz“ dieses Toxins rechtfertigen. Eine Übersicht hierzu findet sich unter Punkt 5. Dies gilt sicher für die spasmodische Dysphonie vom Adduktortyp und mit hoher Wahrscheinlichkeit ebenso für alle anderen Formen der laryngealen Dystonie (Spasmodische Dysphonie vom Abduktortyp, Spasmodische Dyspnoe). Eine Differenzierung der Behandlungsaussichten beim Abduktortyp oder bei der Dystonie mit Dyspnoe lässt die Literatur nicht zu.*

*Die applizierten Gesamtdosen bewegen sich in der zitierten Literatur zwischen 1 ME und 30 ME des Toxins (Beispiele für OnabotulinumtoxinA) und die beschriebenen endolaryngealen Applikationsformen sind EMG-kontrolliert, entweder von extralaryngeal über die Membrana cricothyroidea oder transoral [Hussain 2009, Casserly 2008, Jeffcoat 2008, Garcia Ruiz 1998, Garcia Ruiz 1996, Adams 1995, Rhew 1994, Ford 1990]. Nach der aktuellen Literatur sind für das Präparat OnabotulinumtoxinA Dosierungen von 2,5 ME bis 10 ME zu empfehlen [Dressler 2010]. (Eine ME bezeichnet eine „MausEinheit“ und entspricht der Menge an Clostridiumbotulinum Toxin Typ A, durch die 50% einer Mauspopulation (Swiss-Webster Maus, weiblich, 18g – 20g) getötet werden (LD 50).)*

*Bei transoralen Vorgehen sind sowohl Behandlungen in Oberflächenanästhesie als auch unter Vollnarkose möglich. Die Wahl der Dosierungen und Applikationsformen ist individuell nach Einschätzung des Befundes sowie der Kooperationsfähigkeit der Behandelten zu treffen [Novakovic 2011]. Zudem sind das Verfahren und die Dosierung der Symptomentwicklung unter der Behandlung anzupassen.*

*Hierfür ist die schlussendliche Diagnosesicherung sowie Therapieplanung und Indikationsstellung zur Behandlung einer spasmodischen Dysphonie durch spezialisierte HNO-Ärzte und Phoniater erforderlich. Die interdisziplinäre Diagnostik mit Neurologen und gegebenenfalls anderen Fachkollegen ist hierbei unerlässlich.“*

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ ist nach Würdigung der Bewertung der Expertengruppe und der Beratungen der Arbeitsgruppe „Off-Label-Use“ zu dem Ergebnis gekommen, die Empfehlung durch folgende Ergänzung der Anlage VI in Teil A

„X. Clostridium botulinum Toxin Typ A (OnabotulinumtoxinA, AbobotulinumtoxinA) bei Spasmodischer Dysphonie (Laryngealer Dystonie)“

umzusetzen.

Eine Einschränkung der in Anlage II der Arzneimittel-Richtlinie formulierten Verordnungsaußschlüsse für näher spezifizierte Fertigarzneimittel zur Erhöhung der Lebensqualität nach § 34 Abs. 1 Satz 7 SGB V ist vor dem Hintergrund der vorgesehenen Verordnungsfähigkeit des Wirkstoffes Clostridium Botulinum Toxin Typ A in der Off-Label-Indikation „Spasmodische Dysphonie (Laryngeale Dystonie)“ nicht vorzusehen.

Gemäß § 14 Arzneimittel-Richtlinie steht eine Erhöhung der Lebensqualität insbesondere bei solchen Arzneimitteln im Vordergrund, die aufgrund ihrer Zweckbestimmung nicht oder nicht ausschließlich zur Behandlung von Krankheiten dienen oder zur Behandlung von Befunden angewandt werden, die lediglich Folge natürlicher Alterungsprozesse sind und deren

Behandlung medizinisch nicht notwendig ist. Ausgehend von der gesetzlichen Intention, den Ausschluss der aufgeführten Arzneimittel aus dem Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung möglichst umfassend sicherzustellen, ist für die Verordnungsfähigkeit solcher Arzneimittel maßgeblich auf die überwiegende Zweckbestimmung abzustellen (BT-Drucks. 15/1525, S. 86 f.). Für die Clostridium Botulinum Toxin Typ A-haltigen Arzneimittel zur vorübergehenden Verbesserung des Aussehens steht die Erhöhung der Lebensqualität mit der Folge im Vordergrund, dass diese Arzneimittel nach § 34 Abs. 1 Satz 7 SGB V von der Versorgung ausgeschlossen sind. Aufgrund der wirkstoffbezogenen Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von Clostridium Botulinum Toxin Typ A bei Spasmodischer Dysphonie (Laryngealer Dystonie) ist zwar die Verordnung zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung grundsätzlich möglich; diese Anwendungsmöglichkeit lässt jedoch die Lifestyle-Indikation nicht in den Hintergrund treten. Es ist davon auszugehen, dass die überwiegende Zahl der Packungen in den zugelassenen Anwendungsgebieten angewandt werden. Demgegenüber stehen andere Clostridium Botulinum Toxin Typ A-haltige Arzneimittel etwa für die Anwendung bei Blepharospasmus oder zervikaler Dystonie zur Verfügung. Diese Fertigarzneimittel (Botox®, Dysport®) unterfallen aufgrund ihrer Indikationsformulierung nicht dem Verordnungsaußchluss nach § 34 Abs. 1 Satz 7 SGB V und können daher grundsätzlich auch bei Spasmodischer Dysphonie (Laryngealer Dystonie) ausnahmsweise zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnet werden. Die mit Anlage II der Arzneimittel-Richtlinie bereits vorgenommene Abgrenzung zu Arzneimitteln, bei denen eine medizinisch notwendige therapeutische Wirkung im Vordergrund steht, bleibt daher auch unter Berücksichtigung der Empfehlung zur Anwendung von Clostridium Botulinum Toxin Typ A außerhalb der zugelassenen Indikationen sachgerecht.

Aus dem Stellungnahmeverfahren haben sich keine Änderungen ergeben.

Da sich die Empfehlung der Expertengruppe auf OnabotulinumtoxinA- und AbobotulinumtoxinA-haltige Arzneimittel beschränkt, werden zur Erleichterung der Umsetzung der Regelung in der Praxis die entsprechenden Bezeichnungen der Fertigarzneimittel unter f) Dosierung ergänzt.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch die im Beschluss enthaltenen Regelungen entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO. Daher entstehen auch keine Bürokratiekosten.

#### 4. Verfahrensablauf

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens sowie zur Auswertung der Stellungnahmen hat der Unterausschuss „Arzneimittel“ eine Arbeitsgruppe beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt.

Die vom Unterausschuss „Arzneimittel“ eingesetzte Arbeitsgruppe „Off-Label-Use“ hat die Bewertung der Expertengruppe zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse über die Anwendung von „Clostridium botulinum Toxin Typ A bei Spasmodischer Dysphonie (Laryngealer Dystonie)“ überprüft und die Plausibilität festgestellt.

In der Sitzung am 11. September 2012 wurde im Unterausschuss „Arzneimittel“ die Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von Clostridium Botulinumtoxin Typ A bei Spasmodischer Dysphonie (Laryngealer Dystonie) als Empfehlung angenommen und deren Umsetzung in die Arzneimittel-Richtlinie abschließend beraten und konsentiert.

Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 11. September 2012 nach § 10 Abs. 1, 1. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

In den Sitzungen des Unterausschusses am 11. Dezember 2012 und 8. Januar 2013 wurde über die Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen beraten.

Gemäß 1. Kapitel § 12 Abs. 2 der Verfahrensordnung hat der Unterausschuss entschieden, eine mündliche Anhörung ausnahmsweise nicht durchzuführen, da die Stellungnahmen zum Beschlussentwurf mit allein zustimmenden Äußerungen keine umsetzbaren Änderungsvorschläge enthielten und ein weiterer Anhörungsberechtigter auf sein Recht zur mündlichen Stellungnahme verzichtet hat.

Die Beschlussvorlage für das Plenum wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. März 2013 konsentiert.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Übermittlung der Bewertung der Expertengruppe Off-Label mit Schreiben vom 23. Januar 2012		
AG Off-Label-Use	9. Mai 2012	Annahme und Beratung der Umsetzung der Empfehlung der Expertengruppe zu Clostridium botulinum Toxin Typ A bei Spasmodischer Dysphonie (Laryngealer Dystonie) in die Arzneimittel-Richtlinie
Unterausschuss Arzneimittel	11. September 2012	Konsentierung der Beschlussvorlage und Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI
AG Off-Label-Use	26. November 2012	Beratung der eingegangenen Stellungnahmen
Unterausschuss Arzneimittel	11. Dezember 2012 8. Januar 2013	Auswertung der Stellungnahmen
Unterausschuss Arzneimittel	12. März 2013	Konsentierung der Beschlussvorlage zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI
Plenum	21. März 2013	Beschlussfassung

Berlin, den 21. März 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken